

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2000 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

008949502 **Image available**

WPI Acc No: 1992-076771/199210

XRAM Acc No: C92-035377

Optically active indanone deriv. for treating senile dementia - L-isomer
shows acetyl choline esterase inhibiting activity, used against
Alzheimer's disease, etc.

Patent Assignee: EISAI CO LTD (EISA)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 4021670	A	19920124	JP 90124515	A	19900515	199210 B
JP 3075566	B2	20000814	JP 90124515	A	19900515	200043

Priority Applications (No Type Date): JP 90124515 A 19900515

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

JP 3075566 B2 8 A61K-031/445 Previous Publ. patent JP 4021670

Abstract (Basic): JP 4021670 A

New optically active indanone deriv. of formula (I) and its pharmaceutically acceptable acid addn. salts are new. New acetylcholine esterase inhibitors contain one or a mixt. of the deriv. (I) and its salts. New drugs against various senile dementia syndromes include one or a mixt. of the deriv. (I) and its derivs.. The disease to be treated is pref. Alzheimer's disease.

The deriv. (I) is pref. 1-1-benzyl-4

-((5,6-dimethoxy-1-indanone)-2-yl) methyl piperidine or a hydrochloride. The hydrochloride is more pref. d-1-benzyl-4

-((5,6-dimethoxy-1-indanone)-2-yl) methylpiperidine hydrochloride.

USE/ADVANTAGE - The deriv. (I) and its salts have high effects against senile diseases.

In an example, (I) is prep'd. as in J64079151 as a d- mixt.. The d- and l-isomers are resolved by ordinary methods. The resolution is pref. done by using column sepn. of optical isomers. Specified l-isomer and salt are esp. effectively. Pharmaceutically permissible salts include sulphate, hydrobromate, phosphate, formate, acetate, trifluoroacetate, maleate, tartrate, methsulphonate, benzenesulphonate and toluenesulphonate. In a test on the acetylcholine esterase inhibiting activity, the specified enantiomers showed an activity 1.6 times higher than that of the racemic mixt.. (8pp Dwg.No.0/0)

Title Terms: OPTICAL; ACTIVE; INDANONE; DERIVATIVE; TREAT; SENILE; DEMENTIA; ISOMER; SHOW; ACETYL; CHOLINE; ESTERASE; INHIBIT; ACTIVE; DISEASE

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): A61K-031/445

International Patent Class (Additional): A61K-031/44; A61P-025/28;
A61P-043/00; C07D-211/32

File Segment: CPI

⑫ 公開特許公報 (A)

平4-21670

⑬ Int. Cl. 5

C 07 D 211/32
A 61 K 31/445

識別記号

AAM

庁内整理番号

9165-4C
7252-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)1月24日

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全8頁)

⑮ 発明の名称 光学活性インダノン誘導体

⑯ 特 願 平2-124515

⑯ 出 願 平2(1990)5月15日

⑰ 発明者 飯村 洋一 桃城県つくば市天久保2-23-5 メゾン学園103

⑰ 発明者 堀間 隆 桃城県つくば市梅園2-2-1

⑰ 発明者 荒木 伸 兵庫県神戸市中央区熊内町5-2-22 キシモトマンショ
ン4F東

⑰ 発明者 杉本 八郎 桃城県牛久市柏田町3073-13

⑯ 出願人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号

⑯ 代理人 弁理士 古谷 駿

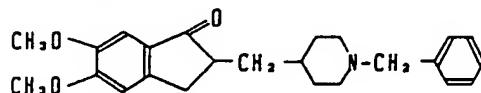
明細書

1. 発明の名称

光学活性インダノン誘導体

2. 特許請求の範囲

1 次の化学構造式



で表される光学活性インダノン誘導体又はその
薬理学的に許容できる酸付加塩。

2 化合物が ℓ -1-ベンジル-4-[(5,6-ジ
メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチ
ルピベリジンである請求項1記載の光学活性イ
ンダノン誘導体。

3 酸付加塩が塩酸塩である請求項1記載の光学
活性インダノン誘導体の薬理学的に許容できる
酸付加塩。

4 酸付加酸が d -1-ベンジル-4-[(5,6-ジ
メトキシ-1-インダノン)-2-イル]メ
チルピベリジン・塩酸塩である請求項1記載の

光学活性インダノン誘導体の薬理学的に許容で
きる酸付加塩。

5 請求項1～4のいずれか一項に記載の光学活
性インダノン誘導体又はその薬理学的に許容で
きる酸付加塩を有効成分とするアセチルコリン
エステラーゼ阻害剤。

6 請求項1～4のいずれか一項に記載の光学活
性インダノン誘導体又はその薬理学的に許容で
きる酸付加塩を有効成分とする各種老人性痴呆
症の治療・予防剤。

7 各種老人性痴呆症がアルツハイマー型老年痴
呆である請求項6記載の治療・予防剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、医薬として優れた作用を有する光
学活性インダノン誘導体に関する。

〔発明の背景及び従来技術〕

老人人口が急速に増大する中で、アルツハイ
マー型老年痴呆などの老年痴呆の治療法を確立
することが渴望されている。

しかしながら、現在のところ、老年痴呆を薬物で治療する試みは種々なされているが、これらの疾患に根本的に有効とされる薬剤は今のところ存在しない。

これらの疾患の治療薬の開発は種々の方向から研究されているが、有力な方向としてアルツハイマー型老年痴呆は、脳のコリン作動性機能低下を伴うことから、アセチルコリン前駆物質、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の方向から開発することが提案され、実際にも試みられている。代表的なものとして、抗コリンエステラーゼ阻害剤として、フィゾスチグミン、テトラヒドロアミノアクリジンなどがあるが、これらの薬剤は効果が十分でない、好ましくない副作用があるなどの欠点を有しており、決定的な治療薬はないのが現状である。

そこで本発明者らは、作用持続時間が長く、安全性が高い薬剤を開発すべく、長年にわたって種々の化合物について鋭意研究を重ねてきた。

その結果、次の一般式 (1) で示される環状

(d) 低級アルキル基、又は
 (e) 式 $R'-CH=CH-$ (式中、 R' は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基を意味する)
 で示される基を意味する。

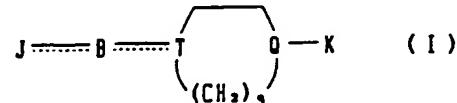
Bは式- $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-\text{R}^2 \end{array}$ -で示される基、式- $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ \text{N}-\text{R}^2 \end{array}$ -で示される基、式- $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ \text{C}-\text{R}^2 \end{array}$ -（式中、R³は水素

原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する)で示される基、式

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \parallel \\
 -\text{C}-\text{N}-\text{(CH)}_n- \\
 | \quad | \\
 \text{R}^4 \text{ R}^2
 \end{array}
 \quad \text{(式中、R}^4\text{は水素原子、低級アルキ}$$

式- $\text{CH}=\text{CH}-\underset{\substack{| \\ \text{R}^2}}{(\text{CH})_n}$ -で示される基、式- $\text{O}-\underset{\substack{| \\ \text{R}^2}}{\text{C}}-\text{O}-(\text{CH})_n$

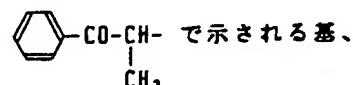
アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩が、所期の目的を達することが可能であることを見出し、すでに特許出願を行った（特開昭64-79151号）。



〔武中、

Jは(2)置換若しくは無置換の次に示す基；①フェニル基、②ピリジル基、③ピラジル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基、

(b) フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基: ① インダニル、② インダノニル、③ インデニル、④ インデノニル、⑤ インダンジオニル、⑥ テトラロニル、⑦ ベンズスベロニル、⑧ インダノリル、⑨ 式



(c) 環状アミド化合物から誘導される一価の基、

で示される基、式- $O-C(=O)-NH-(CH_2)_n-$ で示される基、

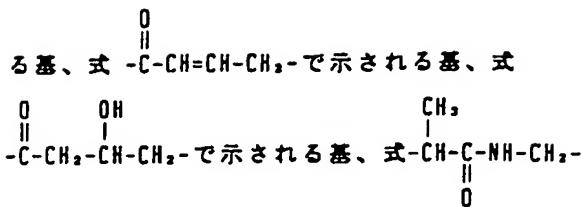
$$\text{式}-\text{NH}-\underset{\substack{\text{O} \\ \parallel \\ | \\ R^2}}{\text{C}}-(\text{CH}_2)_n-\text{で示される基、式}-\text{CH}_2-\underset{\substack{| \\ R^2}}{\text{CO}}-\text{NH}-\underset{\substack{| \\ R^2}}{\text{(CH}_2)_n-}$$

で示される基、式- $(\text{CH}_2)_2-\text{CO-NH-}(\text{CH})_n-$ で示さ
 R^2

れる基、式-CH₂-(CH₂)_n-で示される基(以上の式

中、nは0又は1~10の整数を意味する。R³は式-(CH₂)_n-で示されるアルキレン基が置換基を

持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)、式 $=(\text{CH}-\text{CH}=\text{CH})_n$ -(式中、 n は1~3の整数を意味する)で示される基、式 $=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n$ -(式中、 n は0又は1~9の整数を意味する)で示される基、式 $=(\text{CH}-\text{CH})_n$ -(式中、 n は0又は1~5の整数を意味する)で示され



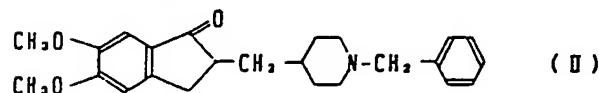
で示される基、式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{(CH}_2)_2-$ で示される基、式 $-\text{NH}-$ で示される基、式 $-\text{O}-$ で示される基、式 $-\text{S}-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

†は窒素原子又は炭素原子を意味する。

¶は窒素原子、炭素原子又は式 >N-0 で示される基を意味する。

✗は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシンナミル基、低級アルキル基、ビリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意

る 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジンについて更に詳細な検討を試みた。



上記のインダノン誘導体は、化学構造式から明らかな如く、インダノン骨格の 2 の位置に不斉炭素を有しており、従って *d*、*l* 体の光学異性体がある。本発明者らは、これらの異性体について薬理学的な面から検討を試みた。

即ち、例えば前記の特開昭64-79151号公報実施例 4 に記載された製造方法によって得られた *dl*-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジンについて光学分割を行い、*d* 体及び *l* 体を得た。その結果、これらの光学活性体が *dl* 体と比較して顕著な薬効を示していることを見出した。

〔発明の構成及び効果〕

味する。

q は 1 ~ 3 の整数を意味する。

式中、— は単結合若しくは二重結合を意味する。】

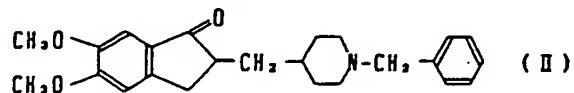
具体的には上記の構造式 (I) で表される化合物は、強力かつ選択性の高い抗アセチルコリンエステラーゼ活性を有し、脳内のアセチルコリンを増量すること、記憶障害モデルで有効であること、及び従来この分野で汎用されているフィゾスチグミンと比較し、作用持続時間が長く、安全性が高いという大きな特徴を有している。

この化合物は、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に基づいて見出されたもので、従って中枢性コリン機能、即ち神経伝達物質としてのアセチルコリンの生体内の欠乏が原因とされる種々の疾患の治療・予防に有効である。

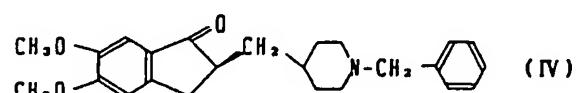
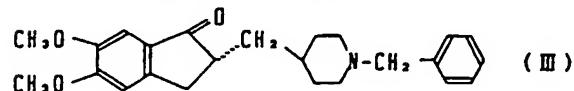
その後、本発明者らは上記の一般式 (I) に含まれる環状アミン誘導体のうち、下記の化学構造式 (II) で表されるインダノン骨格を有す

本発明者らは、上記の背景のもとに長年にわたって鋭意検討を重ねた結果、上記の如く式 (II) で示される光学活性体、更に詳しくは、フリーボードの場合は *l* 体が、塩酸塩の場合は *d* 体が特に優れた効果をもたらすことを見出し、本発明を完成したものである。

即ち、本発明化合物は、次の式 (II) で表される光学活性インダノン誘導体又はその薬理学的に許容できる酸付加塩である。



光学異性体とは、具体的には下記の化学構造式 (III) 及び (IV) で表されるインダノン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩である。



マー b をそれぞれ 10mg/kg 経口投与 (ラット 1 kgあたり 5 mL の検体溶液) し、1 時間及び 2 時間後にハロセン麻酔下で大脳を採取し、液体窒素中で凍結し、-80°C にて保存した。アセチルコリンエステラーゼ活性測定の際には、脳サンプルを 0.1M Na-K phosphate Buffer (pH 8.0) でホモジナイズ (100mg 湿重量 / 2 mL Buffer) し、そのホモジネート活性を上記に示した Ellman の方法に準じて測定した。

その結果を表 2 に示す。

表 2 ラット脳内アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

試験化合物	n	アセチルコリンエス テラーゼ活性 (mole/min/g) × 10 ⁻³ mean ± S.E.
コントロール	6	8.79 ± 0.14* (100%)
エナンチオマー a (10mg/kg) (1 時間後)	6	5.21 ± 0.08** (59%)
エナンチオマー b (10mg/kg) (1 時間後)	6	6.16 ± 0.37** (70%)
エナンチオマー a (10mg/kg) (2 時間後)	6	5.52 ± 0.21** (63%)
エナンチオマー b (10mg/kg) (2 時間後)	6	7.06 ± 0.09** (80%)

* : p < 0.05

** : p < 0.01

上記の薬理実験から次のことが判明した。

in vitro アセチルコリンエステラーゼ阻害作用においては、エナンチオマー a はエナンチオマー b の 1.6 倍であった。

Ex vivo アセチルコリンエステラーゼ阻害

用においては、エナンチオマー a、エナンチオマー b とも有意な脳内アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を示した。またエナンチオマー a のアセチルコリンエステラーゼ阻害作用は、投与後 1 時間、2 時間ともエナンチオマー b に比較して有意に強かった。

本発明化合物である光学活性インダノン誘導体は、従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは構造を著しく異にすること、強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有することのほか、主作用-副作用比が大きいこと、作用持続が長いこと、水溶性が高く、且つ極めて安定な化合物であり、製剤上有利であること、及び生体利用率が優れ、first pass effect を受けにくく、且つ脳内移行性もよいなどの特徴を有している。

従って、本発明の目的は、種々の痴呆症、脳血管障害後遺症に有効な新規な化合物、及びその化合物製造方法、及びその化合物を有効成分とする新規な医薬を提供するにある。

更に本発明化合物である光学活性インダノン誘導体は、安全性も高い化合物である。

従って本発明化合物は、各種老人性痴呆症；特にアルツハイマー型老年痴呆、脳卒中（脳出血、脳梗塞）、脳動脈硬化症、頭部外傷などに伴う脳血管障害；脳炎後遺症、脳性麻痺などに伴う注意力低下、言語障害、意欲低下、情緒障害、記憶障害、幻覚-妄想状態、行動異常などの治療、予防、緩解、改善などに有効である。

更に、本発明化合物は強力かつ選択性の高い抗コリンエステラーゼ作用を有するので、これらの作用に基づく医薬としても有用である。

即ち、アルツハイマー型老年痴呆のほか、例えばハンチントン舞蹈病、ピック病、晩発性異常症などにも有用である。

本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与により投与されるが、通常は静脈内、皮下、筋肉内など注射剤、坐薬若しくは舌下錠など非経口投与により投与される。投与量は、症状の程度；患者

の年令、性別、体重、感受性差；投与方法；投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、通常成人1日あたり約0.1～300mg、好ましくは約1～100mgであり、これを通常1日1～4回にわけて投与する。

本発明化合物を製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で注射剤、坐薬、舌下錠、錠剤、カプセル剤などの剤型とする。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等強化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により常法により凍結乾燥物とすることも可能である。

懸濁剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート

などを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マグロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等が、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることができる。

〔実施例〕

以下に実施例に従って本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらの実施例の範囲に限定されるものでないことはいうまでもない。

実施例

(1) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルビペリジン・塩酸塩の合成

精製し、油状物質5.50g(収率33%)を得た。

これをメタノール40mlに溶解し、1N塩酸40mlを加えた。3時間加熱還流した後、減圧濃縮し、残渣を水に溶解後水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とし、塩化メチレンにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、標題化合物2.77g(収率54%)を油状物質として得た。

・分子式: C₁₉H₂₁NO

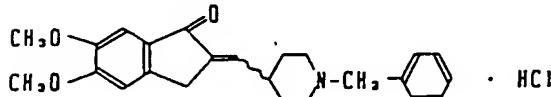
・¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.40～2.40(7H, m)、2.78(2H, dt)、3.45(2H, s)、7.20(5H, s)、9.51(1H, d)

(2) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルビペリジン・塩酸塩の合成

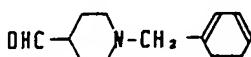
この反応はアルゴン雰囲気下行った。

無水THF 10ml中にジイソプロピルアミン2.05mlを加え、さらに0℃にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液9.12mlを加えた。0℃にて10

ルビペリジン・塩酸塩の合成



(a) 1-ベンジル-4-ビペリジンカルボアルデヒドの合成



メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライド26.0gを無水エーテル200mlに懸濁させ、1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液を室温にて滴下した。室温にて30分間攪拌した後、0℃に冷却し、1-ベンジル-4-ビペリドン14.35gの無水エーテル30ml溶液を加えた。室温にて3時間攪拌した後不溶物を遠別し、滤液を減圧濃縮した。これをエーテルに溶解し、1N塩酸にて抽出した。さらに水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12とした後、塩化メチレンにて抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて

分攪拌した後、-78℃まで冷却し、5.6-ジメトキシ-1-インダノン2.55gの無水THF 30mL溶液とヘキサメチルホスホルアミド2.31mLを加えた。-78℃にて15分攪拌した後、(a)で得た1-ベンジル-4-ビペリジンカルボアルデヒド2.70gの無水THF 30mL溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて2時間攪拌した後、1%塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、さらに合わせた有機層を饱和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム(塩化メチレン:メタノール=500:1~100:1)にて精製した。溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これを塩化メチレン-IPEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物3.40g(収率62%)を得た。

・融点(℃): 237~238(分解)

ール-IPEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.36g(収率82%)を得た。

・融点(℃): 211~212(分解)

・元素分析値: C₂₄H₂₂NO₃・HClとして

C H N

理論値(%) 69.30 7.27 3.37

実測値(%) 69.33 7.15 3.22

(3) d-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジン(エナンチオマー-b)及びl-1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジン(エナンチオマー-a)の合成

(2)の方法で得られた1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジン・塩酸塩をフリー化した後、そのエタノール溶液を調整し、分取用試料溶液とした。

下記に示す高速液体クロマトグラフィー条件で、上記のフリー体約80mgをチャージし、高速

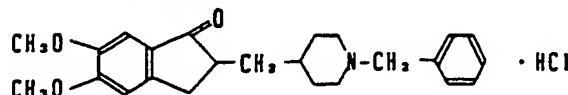
・元素分析値: C₂₄H₂₂NO₃・HClとして

C H N

理論値(%) 69.64 6.82 3.38

実測値(%) 69.51 6.78 3.30

(2) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジン・塩酸塩の合成



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルビペリジン0.40gをTHF 16mLに溶解し、10%バラジウム-炭素0.04gを加えた。室温常圧にて6時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラム(塩化メチレン:メタノール=50:1)にて精製し、溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これをエタノ

液体クロマトグラフィーによる一次分取を行った。この操作を繰り返すことにより粗エナンチオマー-b 530mg及び粗エナンチオマー-a 750mgを得た。

得られた各々の粗光学活性体を、再び下記に示した高速液体クロマトグラフィー条件で約50mgをチャージし、分取精製し、この操作を繰り返し行い、各々精製されたエナンチオマー-b 360mg、エナンチオマー-a 430mgを得た。

各々の比旋光度を表3に示す。

高速液体クロマトグラフィーの条件

- ・カラム: キラルセル(Chiralcel OD 20mm I.D. × 250mm (ダイセル化学工業製)
- ・移動相: n-ヘキサン: イソプロピルアルコール: ジエチルアミン(900:100:2 v%v)
- ・流速: 10mL/分
- ・検出方法: 紫外吸収検出器 波長254nm
- ・カラム温度: 室温

表 3

試験化合物		エナンチオ マー-a	エナンチオ マー-b
フリーリー 体	光学純度	97.0%e. e.	95.6%e. e.
	$[\alpha]_D$	-43.1°	+42.9°
塩酸塩	光学純度	93.6%e. e.	93.2%e. e.
	$[\alpha]_D$	+5.1°	-5.9°

出願人代理人 古 谷 駿